

学号: 20520071150924

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

天然产物 Rigidiusculamides A 和 B 的不对称全合成研究

Studies on the Asymmetric Total Synthesis of  
Rigidiusculamides A and B

陈 贵 阳

指导教师: 黄培强 教授

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2011 年 02 月

论文答辩日期: 2011 年 02 月

学位授予日期: 2011 年 月

答辩委员会主席: 谢林峰 教授

评 阅 人: 孙 逊 教授

魏邦国 副研

2011 年 月

天然产物 Rigidiusculamides A 和 B 的不对称全合成研究

陈贵阳

指导教师 黄培强教授

厦门大学

# 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为( )课题(组)的研究成果,获得( )课题(组)经费或实验室的资助,在( )实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

# 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，  
于        年        月        日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人：

年        月        日

# 目 录

摘 要.....	I
ABSTRACT.....	IV
缩略语简表.....	VIII
第一章 引 言.....	1
第二章 (5 <i>S</i> )-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮的合成研究: SmI <sub>2</sub> 参与的 Reformatsky 反应 .....	6
第一节 文献回顾 .....	6
第二节 研究计划 .....	16
第三节 结果与讨论 .....	17
第四节 本章小结 .....	28
第五节 实验部分 .....	29
第三章 天然产物 Rigidiusculamides A 和 B 的不对称合成研究 .....	43
第一节 文献回顾 .....	44
第二节 研究计划 .....	52
第三节 结果与讨论 .....	52
第四节 本章小结 .....	62
第五节 实验部分 .....	63
第四章 具有抗癌活性舒林酸类似物 K-80003 的合成研究 .....	71
第一节 文献回顾 .....	72
第二节 研究计划 .....	76
第三节 结果与讨论 .....	76
第四节 本章小结 .....	82
第五节 实验部分 .....	83

致 谢

## Contents

<b>Abstract (in Chinese) .....</b>	<b>I</b>
<b>Abstract (in English).....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbreviation .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Chapter 1 Preface.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapter 2 Studies on the asymmetric synthesis of (2<i>R</i>/<i>S</i>,4<i>R</i>/<i>S</i>,5<i>S</i>)-4-hydroxy-pyrrolidin-2-one by SmI<sub>2</sub>-mediated Reformatsky-type Reaction.....</b>	<b>6</b>
2.1 Background of the Research .....	6
2.2 Synthetic plan.....	16
2.3 Results and Discussion.....	17
2.4 Conclusions of This Chapter.....	28
2.5 Experimental Section of this Chapter .....	29
<b>Chapter 3 Divergent enantioselective synthesis of the proposed structure rigidiusculamide A and B .....</b>	<b>43</b>
3.1 Background of the Research .....	44
3.2 Synthetic plan.....	51
3.3 Results and Discussion.....	51
3.4 Conclusions of This Chapter.....	61
3.5 Experimental Section of this Chapter .....	62
<b>Chapter 4 The synthesis of sulindac analog K-80003 .....</b>	<b>70</b>
4.1 Background of the Research .....	71
4.2 Synthetic plan.....	75
4.3 Results and Discussion.....	75
4.4 Conclusions of This Chapter.....	81
4.5 Experimental Section of this Chapter .....	82
<b>Acknowledgments</b>	

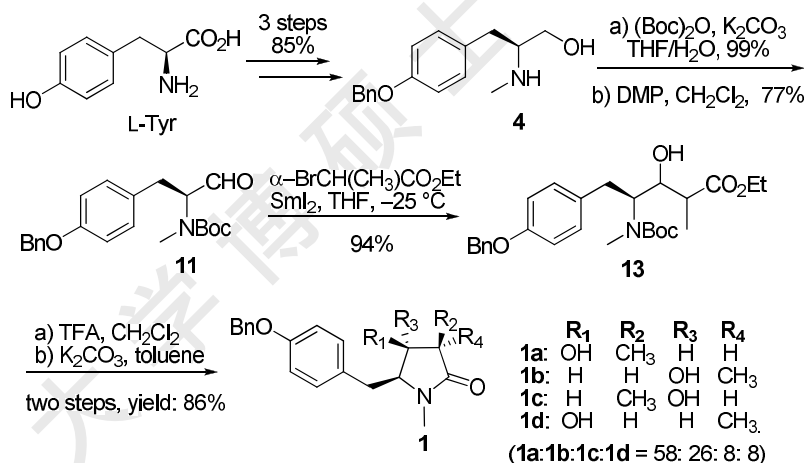
## 摘要

本论文工作包含以下三方面内容：

### 一、(5*S*)-4-羟基-5-烷基-2-吡咯烷酮 **1** 的合成研究：

手性 2-吡咯烷酮 **1** 是一种较为常见的合成中间体，具有广泛的合成应用价值。本节工作先从天然 L-酪氨酸出发，经过酯化、上保护基和还原反应，高效地制得 *N*-甲基氨基醇 **4**，三步反应，总产率为 85%；*N*-甲基氨基醇 **4** 经过氨基保护和氧化反应形成 *N*-Boc- $\alpha$ -酪氨酸醛 **11**。

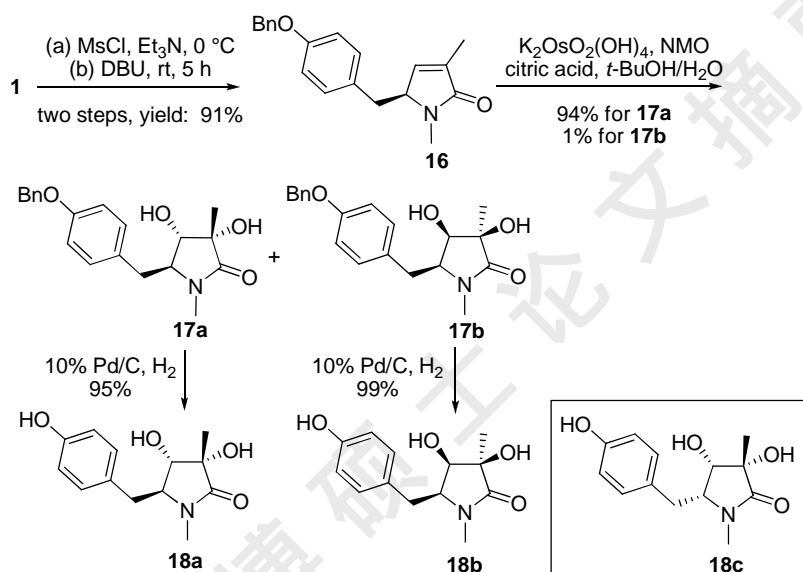
接下来，我们运用 SmI<sub>2</sub> 作用的 Reformatsky 反应高效的合成 $\beta$ -羟基- $\gamma$ -氨基酸酯 **13**，该方法操作方便、反应速度快；最后我们将化合物 **13** 氮上去 Boc 保护并发生分子内环化反应，便可得到 2-吡咯烷酮 **1**，两步反应产率为 86%。2-吡咯烷酮 **1** 的四个差向异构体 **1a**、**1b**、**1c** 和 **1d** 均可用于合成天然产物 rigidiusculamides A 或 B，其中 C-5 位立体化学都是源自天然酪氨酸的手性中心，以 *S* 构型存在。



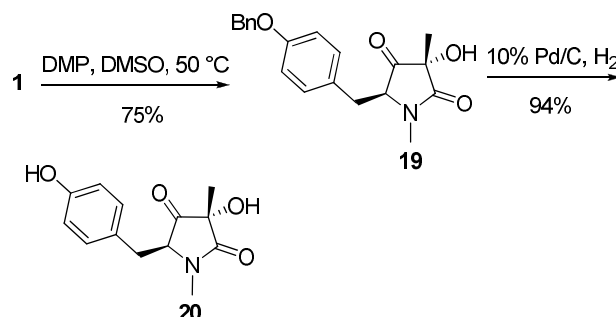
### 二、天然产物 Rigidiusculamides A 和 B 的不对称合成：

2009 年，车永胜课题组从真菌类 ascomycete fungus *albionectria rigidiuscula* 中提取得到四个具有 2-吡咯烷酮衍生物，依次命名 rigidiusculamide A–D（图 1.3），并发现该类化合物具有抗宫颈癌细胞 Hela 和乳腺癌细胞 MCF-7 的细胞毒性。化合物 rigidiusculamide A 的结构为顺式 3,4-二羟基-2-吡咯烷酮；化合物 rigidiusculamide B 的结构为 3-羟基-2,4-二吡咯烷酮。但是，关于这两个具有 2-吡咯烷酮结构化合物的全合成工作，至今仍未见报导。

我们从关键中间体 2-吡咯烷酮 **1** 出发，合成了文献中报导的天然产物 rigidiusculamide A 结构 **18a** 和差向异构体 **18b**。首先，2-吡咯烷酮 **1** 经过消除反应得到 3-吡咯啉-2-酮 **16**，接着通过 Sharpless 不对称双羟基化反应 (AD) 得到邻二醇化合物 **17a** 和小量 **17b**，最后切除氧上苄基，分别得到化合物 **18a** 和 **18b**，三步反应，以 81% 产率得到化合物 **18a**，另外非对映体 **18b** 只有不到 1% 的量。通过化合物 **18a**、**18b** 和天然产物 rigidiusculamide A 的结构和数据对比，我们发现化合物 **18a** 的立体化学与天然产物不一样，而化合物 **18b** 与天然产物互为对映体。因此，我们推测天然产物 rigidiusculamide A 所对应的结构应如 **18c** 所示。



其次，我们顺利合成天然产物 rigidiusculamide B 并确定其立体化学。通过 Dess-Martin 氧化反应，我们“一锅两步”法得到 2,4-二羰基吡咯烷酮 **19**；接着去除氧上苄基后以 70% 产率得到化合物 **20**，其数据与天然产物 rigidiusculamide B 数据基本一致。

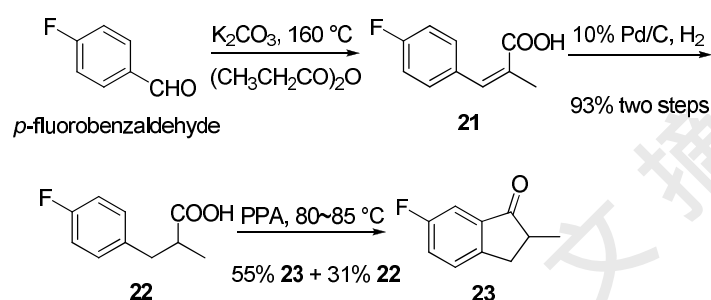


### 三、具有抗癌活性舒林酸类似物 K-80003 的合成研究

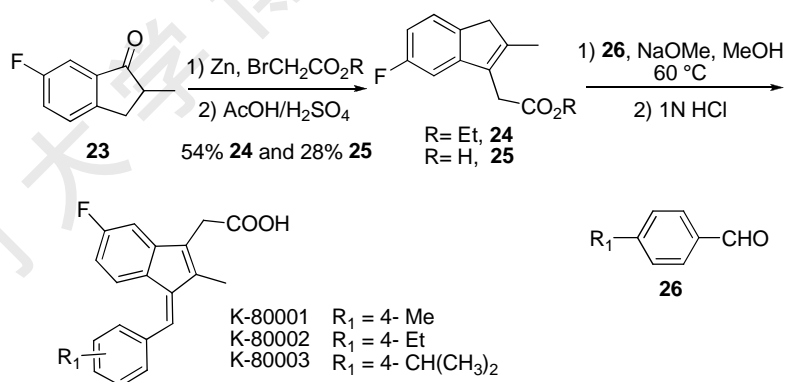
Sulindac 具有潜在的抗癌活性，许多致力于非甾体抗炎药开发的研究人员和

制药公司都把降低舒林酸的副作用和开发其抗癌的临床应用作为研究重点。我们课题组与张晓坤课题组等合作，开发合成了一系列具有抗癌活性的舒林酸衍生物，其中化合物 K-80003 的抗癌作用尤为明显。

为了提供舒林酸类似物 K-80003 的临床前用药，我们需要制备大量的具有抗癌活性的化合物 K-80003。首先，我们从价廉的 4-氟苯甲醛出发，经过 Perkin 反应、Pd/C 催化氢化反应和傅克酰基化反应，得到 6-氟-2-甲基茚酮 **23**，三步反应的粗产物不经纯化，均可直接用于下一步反应。



接着，我们根据 Reformatsky 反应，从 6-氟-2-甲基茚酮 **23** 出发，简单、快捷地合成 5-氟-2-甲基-3-茚乙酸乙酯 **24** 和 5-氟-2-甲基-3-茚乙酸 **25**，并将其用于 Claisen-Schmidt 反应，最终合成化合物 K-80003。我们用同样方法合成了舒林酸类似物 K-80001 和 K-80002。该合成工艺所选试剂均为常用试剂，廉价易得；其制备流程简短、操作方便；该工艺收率高；共五步反应，总产率为 35%~36%。



关键字：2-吡咯烷酮；Rigidiusculamide；K-80003； $\text{SmI}_2$ ；Reformatsky



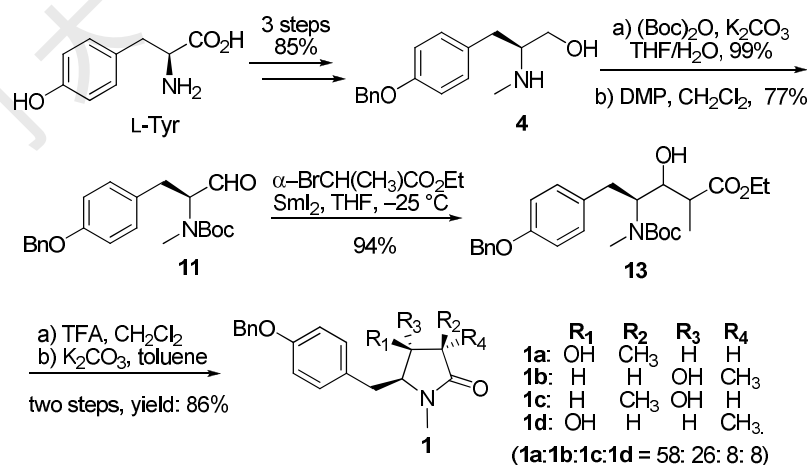
## ABSTRACT

This dissertation contains three parts:

1. Studies on the asymmetric synthesis of (5*S*)-4-hydroxypyrrolidin-2-one **1**.

Oxygenated pyrrolidines such as 2-pyrrolidinones and tetramic acids (pyrrolidin-2,4-diones) occur in many bioactive natural products as key structural features. A concise and flexible approach to (5*S*)-4-hydroxypyrrolidin-2-one **1** was developed from L-tyrosine and *N*-methyl amino alcohol **4** was achieved in 3 steps with 85% overall yield. Compound **4** was turned into chirally labile  $\alpha$ -amino aldehyde **11** by Boc protection and Dess-Martin oxidation.

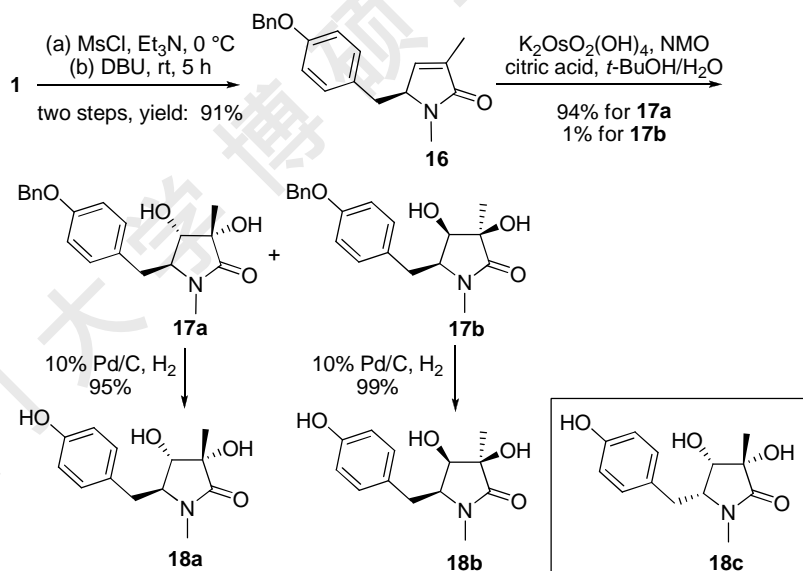
For the Reformatsky reaction, cheap and easily available SmI<sub>2</sub> was adopted, which is the key step of this part. A screening of reaction conditions showed that treating a solution of amino aldehyde **11** and ethyl  $\alpha$ -bromopropionate in THF with a freshly prepared SmI<sub>2</sub> in THF at -25 °C for 0.5 h gave the the desired product **13** with an excellent yield (94%). Thus, the diastereomeric mixture of compound **13** was successively treated with TFA and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in toluene, providing 2-pyrrolidinone **1** in 86% yield. According to our retrosynthetic analysis (Scheme 2.17), rigidiusculamide A could be synthesized from **1** via dehydration-asymmetric dihydroxylation, while rigidiusculamide B could be accessed from **1** via bis-oxidation. Consequently, all four diastereomers of **1** can serve well for these purposes.



2. Divergent enantioselective synthesis of the proposed structure rigidiusculamides A and B.

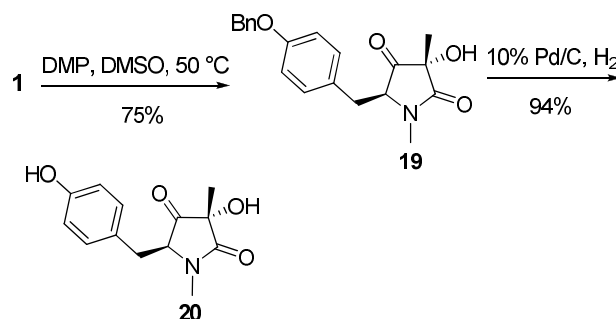
Recently, Che and co-workers reported the isolation of rigidiusculamides A-D from the crude extract of the ascomycete fungus *Albonectria rigidiuscula*, and found that compounds A and B exhibited modest cytotoxicity against the human tumor cell lines HeLa and MCF-7. There was no any report on the synthesis of compounds A and B.

The desired 3-pyrrolin-2-one **16** was obtained by dehydration from 2-pyrrolidinone **1**, whose *ee* value was at least 95%. Sharpless dihydroxylation of **16** [ $K_2OsO_2(OH)_4$  (cat.)-NMO, *t*-BuOH/H<sub>2</sub>O (1: 1, *v/v*)] in the presence of 2.0 equiv of citric acid at rt for 8 h produced compound **17a** in 94% yield, along with 1% of diastereomer **17b**. Debenzylation of the diastereomer **17a** with 10% Pd/C under 1 atm of hydrogen atmosphere provided compound **18a** in 95% yield. The data of the synthetic compound **18a** disagree with those reported for the natural rigidiusculamide A. However, the physical and spectral data of compound **18b**, the debenzylation of the minor diastereomer **17b**, are in agreement with those of the natural rigidiusculamide A, except for its sense of optical rotation. Thus, we have got an agreement that the structure of natural rigidiusculamide A should be **18c**.



Furthermore, we have successfully synthesized the proposed structure of rigidiusculamide B. With the key intermediate **1** in hand, we turned our attention to  $\alpha$ -hydroxylation and oxidation of the  $\beta$ -hydroxyl group. Indeed, treatment of the 2-pyrrolidinone **1** with Dess-Martin periodinane (DMP) in DMSO at 50  $^{\circ}C$  for 12 h produced the desired compound **19** in 75% yield as a single diastereomer. Catalytic

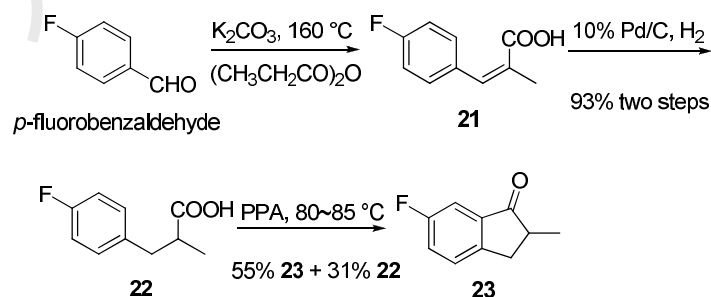
hydrogenolysis of compound **19** with 10% Pd/C under 1 atm of hydrogen atmosphere provided the *O*-debenzylation product **20** whose physical and spectral data are identical with those reported for the natural rigidiusculamide B.



### 3. The synthesis of sulindac analog K-80003

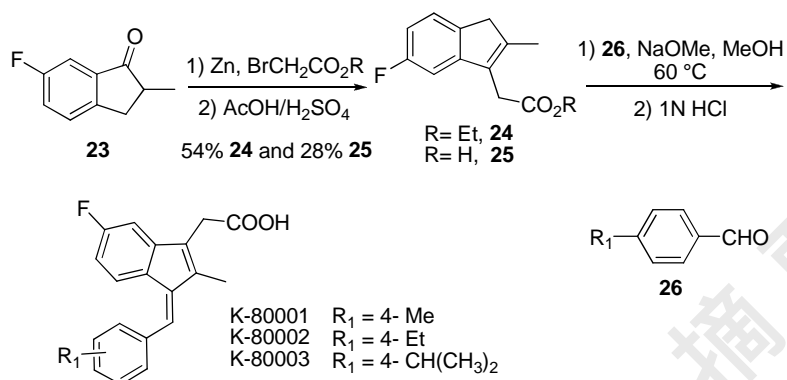
Sulindac has received extensive attention because of its potent induction of apoptosis and inhibition of cancer cell growth. Our identification of a sulindac analog, K-80003, with improved affinity to RXR $\alpha$  but lacking COX inhibitory effects offers an example to this approach. It is expected that K-80003 will lack or have much reduced COX-2 associated side effects. The fact that K-80003 could effectively inhibit the RXR $\alpha$  pathway and the growth of cancer cells invitro and in animals warrants its further development for cancer therapy.

We have synthesised much more compound K-80003 for the clinical test. Firstly, we got the compound **23** from 4-fluorobenzaldehyde in three steps without any purification.



We next investigated the synthesis of sulindac analog K-80003. Reformatsky reaction of compound **23** with ethyl bromo acetate in presence of activated Zn powder offered a crude product which was treated with AcOH/H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> directly. The acid **25** was obtained by hydrolysis of ester **24** and used into the Claisen-Schmidt reaction as

the same with compound **24**. Thus, K-80003 was synthesized in five steps with a 35% overall yield. Sulindac analog K-80001 and K-80002 were obtained in this method too. Thus, we have operated a concise and flexible route to K-80003 with inhibition of cancer cell growth.



**Key words:** 2-Pyrrolidinones; Rigidiusculamide; K-80003; SmI<sub>2</sub>; Reformatsky.

## 缩略语简表

Ac	acetyl / 乙酰基
AIBN	azodiisobutyronitrile / 偶氮二异丁腈
Allyl	propylene / 烯丙基
Ar	aryl / 芳基
Bn	benzyl / 苄基
Boc	<i>t</i> -butoxycarbonyl / 叔丁氧羰基
Cbz	benzyloxycarbonyl / 苄氧羰基
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene / 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯
DCM	dichloromethane / 二氯甲烷
DEAD	diethyl azodicarboxylate / 偶氮二甲酸二乙酯
DMAP	4- <i>N,N</i> -dimethylaminopyridine / 4- <i>N,N</i> -二甲氨基吡啶
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide / <i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMP	Dess-Martin periodinane / Dess-Martin 氧化剂
DMSO	dimethylsulfoxide / 二甲基亚砷
Et <sub>3</sub> N	Triethyl amine/ 三乙胺
HMPA	hexmethylphosphoric triamide / 六甲基磷酰胺
IBX	2-iodoxybenzoic acid / 2-碘酰基苯甲酸
LAH	Lithium aluminum hydride / 氢化锂铝
LDA	lithium isopropylamide / 二异丙基氨基锂
LiHMDS	<i>bis</i> (trimethylsilyl)amine lithium / 六甲基二硅基氨基锂
MsCl	Methanesulfonyl chloride / 甲烷磺酰氯
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholine / <i>N</i> -甲基吗啡啉
NMO	4-methyl-morpholine <i>N</i> -oxide / 4-甲基吗啉氧化物
Ph	phenyl / 苯基
PPA	Polyphosphoric acid / 多聚磷酸
PTSA ( <i>p</i> -TsOH)	<i>p</i> -toluenesulfonic acid / 对甲苯磺酸

---

Py (pyr)	pyridine / 吡啶
TBAF	tetrabutylammonium fluoride / 四丁基氟化铵
TEA (Et <sub>3</sub> N)	triethylamine / 三乙胺
TFA (CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H)	trifluoroacetic acid / 三氟乙酸
THF	tetrahydrofuran / 四氢呋喃
TLC	Thin-Layer Chromatography Analysis / 薄层色谱分析
TMSCl	trimethylsilyl chloride / 三甲基氯硅基

## 第一章 引言

有机合成作为有机化学的基础，是创造新化合物的主要手段和工具。

在20世纪里，化学家合成和分离了2285万种新物质、新药物、新材料、新分子来满足人类生活和高新技术发展的需要<sup>[1]</sup>。1828年德国化学家F. Wöhler试图用氰和氨水作用以制取氰酸铵( $\text{NH}_4\text{NCO}$ )却意外得到尿素，从而完成了无机物向有机物的有机合成帷幕。而迄今已知的2200多万种物质中，绝大多数为有机合成产物。有机合成是一个富有创造性的领域，它既要合成自然界中含量稀少的有用的天然产物，又要合成自然界中不存在的有用的新分子。有机合成工业迅速崛起，也推动了众多与国民经济和人民日常生活密切相关产业的迅速发展。

首先，有机合成是确定天然产物结构和立体化学的一种手段。早期天然产物结构测定最终是通过有机合成确证的。即使在物化分析手段十分发达的20世纪90年代，仍不乏通过全合成确定或纠正天然产物结构的事例。例如，periplanone A<sup>[2]</sup>是第二美国蟑螂信息素，对其结构的争议长达11年之久，最后通过全合成确定了如下所示结构。

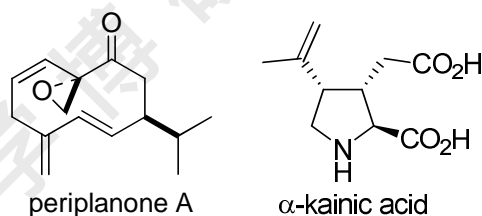


图 1.1

然而有机合成在许多方面还远远满足不了科学发展和社会、环境等因素的需求。α-海人草酸(α-kainic acid)是研究神经化学必不可少的有机化合物，在2000年时还完全来源于天然提取物，虽然现在合成简单的α-海人草酸的报导已有二十几条，但仍缺乏使用的合成路线。可见有机合成需要兼备有效性高、经济性好、实用性强和环境影响良好等必备因素。

出于对具有生物活性的含氮杂环化合物的不对称合成研究的关注，尤其是2-吡咯烷酮<sup>[3]</sup>和特特拉姆酸类<sup>[4]</sup>化合物，我们实验室建立了从苹果酸酰亚胺出发，通过区域和立体选择性的方法合成一系列以2-吡咯烷酮为中间体的化合物，并成

功运用到诸多天然产物和药物的合成上（图 1.2）。

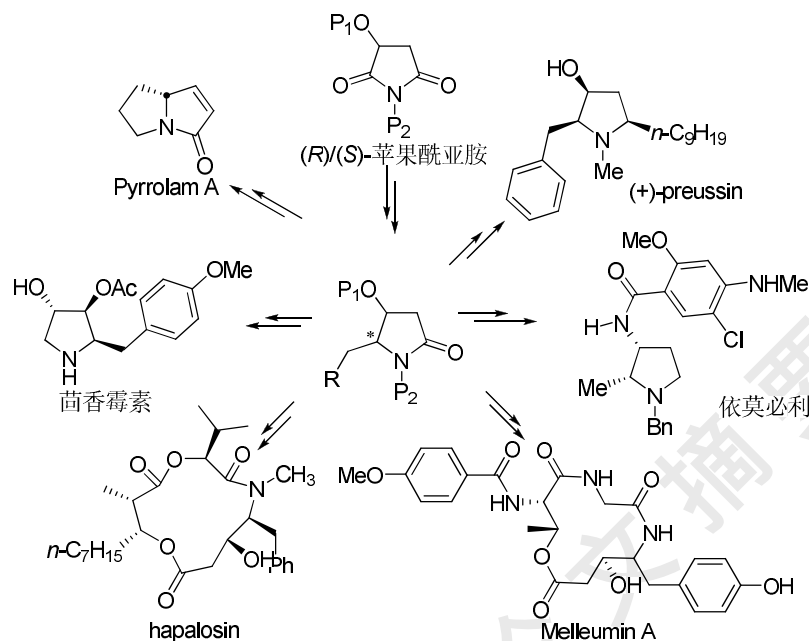


图 1.2

2-吡咯烷酮或特特拉姆酸<sup>[5]</sup>都属于氧代吡咯烷<sup>[6]</sup>类似物，是许多具有生物活性的天然产物的结构。2009 年，车永胜课题组<sup>[7]</sup>从真菌类 *ascomycete fungus albonectria rigidiuscula* 中提取得到四个具有 2-吡咯烷酮衍生物，依次命名 *rigidiusculamide A-D*（图 1.3），并发现该类化合物具有抗宫颈癌细胞 *Hela* 和乳腺癌细胞 *MCF-7* 的细胞毒性。但是，关于这四个具有 2-吡咯烷结构的化合物全合成工作，至今仍未见报导。因此，为了进一步拓展我们实验室对吡咯烷酮的合成与研究的兴趣，我们计划合成以 2-吡咯烷酮结构的天然产物 *rigidiusculamides A* 和 *B*。

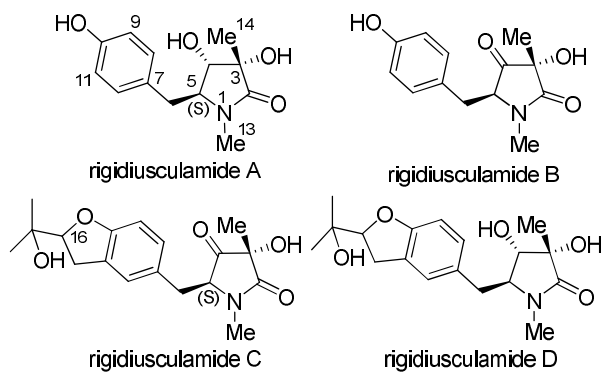


图 1.3 从 *albonectria rigidiuscula* 中提取的 2-吡咯烷酮衍生物



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库